

## 様式第4号－1

## 学位論文審査の結果の要旨

氏 名	兼松 佑典		
学 位 の 種 類	博士（ 理学 ）		
学 位 記 番 号	甲 第 1 3 2 9 号		
学位授与の日付	平成26年12月31日		
学位授与の要件	文部科学省令学位規則 第4条第1項 該当		
学 位 論 文 題 目	Development of novel multicomponent density functional theory incorporating both the surrounding environment effect and the nuclear quantum effect		
主研究指導教員	立川 仁典		
論 文 審 査 委 員	（主査）高山 光男	教授	
	（副査）及川 雅人	教授	
	（副査）篠崎 一英	教授	
	（副査）塚田 秀行	教授	

## 論文内容の要旨

生体内の化学現象を理論的に解析する手段として、密度汎関数理論（DFT）や分子軌道理論に基づく電子状態の量子化学計算が今日では頻繁に利用されており、各種物性値の予測や分光スペクトルの帰属などに役立っている。しかしながら水素結合系のような核の量子効果が重要な系においては、上述の電子のみを量子論的に取り扱う手法だけでは十分な精度の理論解析は困難であり、例えばNMR化学シフトなどの物性値においてしばしば実験値と大きく異なる値を与えてしまうことが報告されている。また水素結合を含む分子の物性値は対象分子を取り囲む溶媒やタンパク質などの周囲環境からの分極の効果に対して極めて敏感であるため、高精度な理論解析のためには核の量子効果に周囲環境の効果を併せて考慮することが必要である。しかしながらそれらの効果を併せて考慮できる計算手法はこれまで確立されていなかった。そこで本論文の著者はその確立を目的として、核の量子効果を多成分系密度汎関数理論（MC\_DFT）で、周囲環境の効果を連続分極体モデル（PCM）および分子力場（MM）などを用いた系の多層分割を行う ONIOM スキームでそれぞれ取り込んだ、”MC\_DFT/PCM”と”ONIOM(MC\_DFT:MM)”とをそれぞれ開発・実装した。そして

それらの手法の有用性を検証するために、MC\_DFT/PCMをpicolinic acid *N*-oxide (PANO)に、そしてONIOM(MC\_DFT:MM)をphotoactive yellow protein (PYP)に適用し、構造や化学シフトの解析を行った。

picolinic acid *N*-oxideについてMC\_DFT/PCMを用いた理論解析を行った。その結果、(1) OH結合距離が核の量子効果と溶媒効果それぞれによって伸長し、(2) 水素の化学シフトもまた両者の効果によって増大し、(3) それによってより化学シフトの実験値に近い値が得られる事が分かった。さらに(4) 従来の計算手法では達成できなかった、軽水素と重水素の化学シフトの差である同位体シフトの実験値の定性的な再現ができることが実証された。また、(5) 計算された同位体シフトが同位体置換による構造の変化(幾何学的同位体効果)に支配されていることも明らかにした。

Photoactive yellow protein (PYP)の活性中心にあるTyr42, Glu46および発色団の*p*-coumalic acid (pCA)との間で形成される水素結合についてONIOM(MC\_DFT:MM)を用いて理論解析した。PYPについては結晶構造解析や液相NMR測定など多くの先行研究が行われてきたが、Glu46とpCA間に低障壁水素結合を形成しうるか、また近傍のArg52はプロトン化しているかの2点については未だ解明されていない。この2点を明らかにするために、活性部位のみ切り出したモデル(gas)、周囲タンパク質の効果をとり入れたモデル(ONIOM)、さらにその周囲の溶媒の寄与もとり入れたモデル(ONIOM/PCM)のそれぞれを用いた解析を行った。OH結合距離を解析した結果、(1) 周囲タンパク質の静電効果と核の量子効果がともにpCAとGlu46間のOH結合距離を伸長させ、(2) 近傍のArg52がプロトン化しているときと脱プロトン化しているときの比較をすると後者の方がさらにOH結合距離が伸長していて中性子散乱実験で報告されている結合距離と近い値が得られ、(3) タンパク質の周囲の溶媒の寄与まで考慮すると、溶媒による反分極の効果でOH結合距離は短縮することが明らかになった。すなわち、溶媒(中性の純水)による分極がなく、かつArg52が脱プロトン化している条件下では結晶構造解析で報告された様なOH結合長の長い特異的な水素結合(低障壁水素結合)を形成しうる事が示唆された。また化学シフトについて解析した結果、(4) それぞれのモデルでArg52がプロトン化、脱プロトン化したパターンについて計算されたTyr42とGlu46の化学シフトの差と同位体シフトを比較すると、それぞれの条件で異なった計算値が得られ、その中で液相NMR測定の実験値を最も良く再現するのはONIOM/PCMモデルのArg52がプロトン化したパターンである事が明らかになった。つまり、液相NMR測定の実験条件(中性かつ低塩濃度の水溶液中)ではArg52がプロトン化している事を数値比較により裏付けることができた。

以上より、従来のDFTだけでは得られず、かつ既存の振動解析手法でも十分な説明付けが出来なかった同位体シフトを、本研究で開発した手法を用いることで、計算量の増加を抑えながらも精度良く解析できることが明らかになった。より広範な検証の後に、本手法はその精度・コスト両面での優位性を活かして、生体分子の各種分光物性値やその重水素置換効果の解析と、それに基づく生理活性発現の詳細な分子機構の予測に対して有用な次世代の量子化学計算手法として確立すると期待される。